

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



(43) 国际公布日:  
2004年7月15日(15.07.2004)

PCT

(10) 国际公布号:  
WO 2004/058697 A1

(51) 国际分类号<sup>7</sup>: C07C 311/08, A61K 31/18, 47/40, 47/48, A61P 29/00

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/001145

(22) 国际申请日: 2003年12月30日(30.12.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权: 02159419.8 2002年12月31日(31.12.2002) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院放射医学研究所(INSTITUTE OF RADIATION MEDICINE, ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES, PLA) [CN/CN]; 中国北京市太平路27号, Beijing 100858 (CN)。北京鲁银利华医药科技发展有限公司(BEIJING LU YIN LI HUA PHARMACEUTICAL SCIENCE TECHNOLOGY DEVELOPMENT COMPANY, LTD.) [CN/CN]; 中国北京市大兴工业开发区科苑路18号, Beijing 102600 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 孙庄蓉(SUN, Zhuangrong) [CN/CN]; 吴祖泽(WU, Zuze) [CN/CN]; 唐仲雄(TANG, Zhongxiong) [CN/CN]; 刘爱全(LIU, Aiquan) [CN/CN]; 中国北京市太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: 4-NITRO-2-[(4'-METHOXY)-PHENOXY]-METHANESULFONANILIDE DERIVATES AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

(54) 发明名称: 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲磺酰苯胺衍生物及其医药用途

(57) Abstract: The invention discloses 4-nitro-2-[(4'-methoxy)-phenoxy]-methane-sulfonanilide or the pharmaceutical acceptable salts or solvates or hydrates thereof, and their mixture with povidone, phospholipid or cyclodextrin, as well as their pharmaceutical use, particularly the use as a non-steroidal anti-inflammatory, analgetic agent.

(57) 摘要

本发明公开了 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲磺酰苯胺或其药用盐或其溶剂化物或水合物或与其与聚维酮、磷脂或环糊精的混合物及其医药用途, 尤其是作为非甾体类消炎镇痛药物的用途。



WO 2004/058697 A1

## 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲磺酰苯胺 衍生物及其医药用途

### 技术领域

本发明涉及 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺衍生物及其医药用途,尤其是在制备消炎镇痛药物中的用途。

### 技术背景

非甾体抗炎药物(NSAID<sub>s</sub>)具有消炎镇痛作用,已在临床上广泛应用于治疗各种炎症(如骨关节炎,呼吸道炎症)或肿瘤、血栓性脉管炎、手术后疼痛,经痛,耳鼻喉科疾病,以及外伤后疼痛、炎症及发烧等症状,特别是关节炎中更为常用。自 1970 年后,发现前列腺素在引起炎症发病中的作用,以及与之有关的环氧化酶是前列腺素的合成酶。当然前列腺素的有利作用亦为人们所证实,如对于胃肠道细胞有保护作用,维护正常的肾功能,及有利于血小板聚集等。后来又发现环氧化酶(COX)可分为二种,COX<sub>1</sub>及 COX<sub>2</sub>,而后者多位于炎症部位,因此 COX<sub>2</sub>的抑制剂可影响该部位前列腺素的生成而具有消炎镇痛作用,但副作用如胃肠道溃疡和出血等则可大为减轻,当然其还能抑制并清除有害的超氧自由基,过氧化氢自由基,抑制血小板活化因子的合成,抑制 $\alpha$ -肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的释放,抑制蛋白水解酶,抑制组胺释放等等亦有助于抗炎、止痛的效果。其抗炎、止痛、解热作用,在各种实验模型均已证实。因此属于 COX<sub>2</sub>抑制剂的非甾体抗炎药物(NSAID<sub>s</sub>)是在临床上常用药物。其中选择性 COX<sub>2</sub>抑制剂-尼美舒利则更以效果显著,毒副作用低而广为应用。但近年来全球已有多起与应用尼美舒利有关的重度肝脏损伤的报道。因此,开发疗效更好,副作用更低的 COX<sub>2</sub>抑制剂仍是十分需要

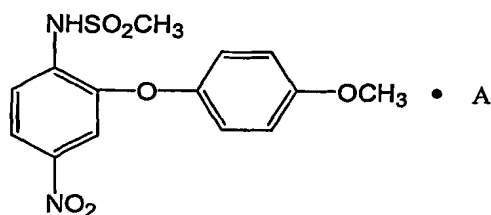
的。

### 发明内容

本发明的目的是寻找并开发疗效更好，副作用更低的 COX<sub>2</sub> 抑制剂。

本发明人经研究，现已出人意料地发现 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺及其衍生物与已知的此类代表性化合物尼美舒利相比，显示出优良的消炎镇痛作用。

因此，本发明第一方面涉及式 I 的 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺或其药用盐或其溶剂化物或其水合物



式 (I)

其中 A 存在或不存在且表示药物上可接受的无机或有机碱、碱性氨基酸。

本发明再一方面涉及 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与聚维酮、磷脂或环糊精的混合物。

本发明还涉及用于预防或治疗各种炎症、疼痛等的药物组合物，其包括 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲磺酰苯胺或其药用盐或其溶剂化物或其水合物或其与聚维酮、磷脂或环糊精的混合物，及药用载体。

本发明再一方面涉及 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-

甲磺酰苯胺或其药用盐或其溶剂化物或其水合物或其与聚维酮、磷脂或环糊精的混合物，在制备非甾体抗炎镇痛药物中的用途。

本发明还涉及抗炎镇痛的方法，其包括给予需抗炎镇痛的患者 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺或其药用盐或其与聚维酮、磷脂或环糊精的混合物。

根据本发明，本发明中所述的 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺的药用盐是指 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与药用无机或有机碱或碱性氨基酸所成的盐，举例讲如与反式 4-甲基-环己胺，反式 4-特丁基环己胺，精氨酸或赖氨酸形成的盐。

根据本发明，本发明中 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与聚维酮、磷脂或环糊精的混合物可是多种形式的混合物，举例讲，如 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与聚维酮的混合物可为 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与聚维酮的缔合物形式，4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与磷脂的混合物可为 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与磷脂的复合物形式，4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与环糊精的混合物可为 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺与环糊精的包合物形式。

根据本发明，本发明中所用的聚维酮可是市售的各种聚维酮，如聚维酮<sub>K30</sub>，缩写为 PVP<sub>K30</sub>。本发明所用环糊精可是市售的各种环糊精，如 $\alpha$ ， $\beta$ 或 $\gamma$ -环糊精。

根据本发明，本发明中所述药用载体是指对药物中活性成份无任何不良影响的物质，如该领域已知赋形剂，添加剂，崩解剂或粘合剂等。

根据本发明，本发明所述的炎症疼痛包括但不限于：骨关节炎，呼吸道炎症，肿瘤，血栓性脉管炎，手术后疼痛，经痛，耳鼻喉炎症，外伤疼痛，发烧等。

根据本发明，本发明 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺可以单独使用或以药物组合物的形式使用。本发明药物组合物可通过口服、非肠道或局部给药途径给药。给药剂型有片剂、胶囊、滴剂、注射剂、栓剂、贴剂、软膏等各种口服、注射和外用制剂。

根据本发明，本发明的药物组合物可按本领域已知方法制备，例如将式(I)化合物与其它药物组合或与药用载体混合。

根据本发明，本发明的 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺的混合物或药用盐可通过将 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲磺酰苯胺(S<sub>6</sub>)与聚维酮系列化合物或磷脂或环糊精或反式 4-甲基-环己胺或反式 4-特丁基或碱性氨基酸混合制备。

#### 附图说明

- 图 1 为 S<sub>6</sub> 的 X-射线衍射图；
- 图 2 为 S<sub>6</sub>PM1 的 X-射线衍射图；
- 图 3 为 S<sub>6</sub>PM3 的 X-射线衍射图；
- 图 4 为 S<sub>6</sub>PM5 的 X-射线衍射图；
- 图 5 为 S<sub>6</sub>K30-1 的 X-射线衍射图；
- 图 6 为 S<sub>6</sub>K30-3 的 X-射线衍射图；
- 图 7 为 S<sub>6</sub>K30-5 的 X-射线衍射图；
- 图 8 为 S<sub>6</sub> 的 DSC 图；
- 图 9 为 S<sub>6</sub>K30-1 的 DSC 图；
- 图 10 为 S<sub>6</sub>K30-3 的 DSC 图；

图 11 为 S<sub>6</sub>K30-5 的 DSC 图;

图 12 为 S<sub>6</sub>PM1 的 DSC 图;

图 13 为 S<sub>6</sub>PM3 的 DSC 图;

图 14 为 S<sub>6</sub>PM5 的 DSC 图。

### 具体实施方式

下面的实施例将详细说明本发明,但对本发明权利要求无任何限制作用。

#### 制备例 1 2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺的制备

##### 1、2-(4'-甲氧基-苯氧基)-硝基苯(A)的制备

称取 16g (0.129mol) 的对羟基苯甲醚和 8g (0.143gmol) 的氢氧化钾加到装有磁力搅拌、温度计、冷凝管的 50ml 三口瓶中,加热使固体溶解,稍稍冷却后,加入 1g 左右的活性铜和 15.8g (0.1mol) 的邻氯硝基苯,继续加热回流 1 小时内温控制在 150℃ 左右。反应完毕后,于 80℃ 将反应液倒入 300ml 3% NaOH 中放置过夜。析出黄色结晶,吸滤,用蒸馏水洗至中性,于室温晾干,得粗品 17.4g。

取 17.4 g 上面粗品加热溶于 200ml 无水乙醇中,加入 6g 活性碳,回流脱色 5-10 分钟,趁热过滤,滤液充分冷却使产品析出。吸滤,干燥后得呈淡黄色固体的 (A) 16.6g。m. p 75-77℃。薄板层析: (展开剂: 乙酸乙酯: 石油醚 1: 5)。

##### 2. 2-(4'-甲氧基-苯氧基)-苯胺(B)的制备

将(A)用适量乙酸乙酯溶解,在阮内镍存在下,于 40℃、10kg 压力下催化氢化,反应完毕后,滤除氢化反应液中的催化剂,滤液减压浓缩,得粘稠物,所得粘稠物用 10% HCl 溶液溶解并调至 PH4-5,过滤,滤液在冷却搅拌下用 25% NaOH 溶液碱化至 PH9-10,

静置后，分出有机相，水相用乙酸乙酯提取两次，合并有机相，无水硫酸镁干燥。过滤，滤液浓缩，得粘稠物 (B) 14g。

### 3、2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺

称取 10g (B) 和 10ml 无水吡啶加到装有搅拌、温度计、冷凝管，滴液漏斗的 100ml 四口瓶中，加热到内温 75℃，缓慢滴加 6g 甲烷磺酰氯，内温控制在 85-90℃，继续反应 1 小时。反应完毕后，将反应液倒入 18% 盐酸水溶液中，过滤，滤液用乙酸乙酯提取三次，水洗至中性。用无水硫酸镁干燥过夜。过滤，减压蒸除乙酸乙酯，冷却放置得 2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺粗品。

将该上面粗品加热溶于 135ml 的 95% 乙醇中，加入 4g 活性碳，回流脱色 5-10 分钟，趁热过滤，滤液充分冷却使产品析出。吸滤，干燥后得呈白色结晶的 2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲磺酰苯胺 9g。m. p81-83℃。薄板层析：(展开剂：乙酸乙酯：石油醚 1: 5)。

元素分析：C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S，分子量：293.39

	C ( % )	H ( % )	N ( % )
计算值	57.32	5.15	4.77
实验值	57.13	5.04	4.7

### 实施例 1 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲烷磺酰苯胺及其衍生物的制备

4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲烷磺酰苯胺 (S<sub>6</sub>) 及其 PVP<sub>K30</sub> 混合物或缔合物 (S<sub>6</sub>K30-1, S<sub>6</sub>K30-3, S<sub>6</sub>K30-5) 的制备

将 3.6 克 (0.01227mole) 2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺、30ml 冰醋酸、12ml 醋酐, 置于装有搅拌器、温度计及滴液漏斗的 100ml 三颈瓶中, 搅拌, 加热至 85-90 °C 之间, 慢慢滴加 3 克硝酸, 毕后, 于 90°C 继续搅拌 4 小时, 放置, 冷却, 析出黄色结晶。该结晶经硅胶柱层析, 用二氯甲烷洗脱, 收集  $R_f=0.796$  的流份, 合并洗脱液, 减压浓缩, 得淡黄色固体。该固体用乙醇重结晶, 得淡黄色结晶 ( $S_6$ ) 3.5 克 (收率 84.3 %)。熔点 130-132 °C。

分子式  $C_{14}H_{14}N_2O_6S$  分子量 338.33

元素分析: 理论值 C 49.70%, H 4.70%, N 8.28%

实验值 C 49.62%, H 4.11 %, N 8.07%

将 100 毫克  $S_6$  的无水乙醇溶液, 在搅拌下分别加至 100 毫克、300 毫克、500 毫克 PVP<sub>K30</sub> 的乙醇溶液中, 得到黄色透明溶液, 然后分别将其于 60 °C 减压浓缩得到黄色油状物, 冰冷, 加入乙醚研磨, 得到黄色固体。滤集, 真空干燥, 得到黄色粉末, 代号分别为  $S_6K30-1$ ,  $S_6K30-3$ ,  $S_6K30-5$ 。

将 100 毫克  $S_6$  固体粉末, 分别与 100 毫克、300 毫克、500 毫克 PVP<sub>K30</sub> 的固体粉末混合研磨均匀, 分别得到代号为  $S_6PM1$ ,  $S_6PM3$ ,  $S_6PM5$ 。

差热分析结果 (DSC 曲线附图 1):

从 DSC 曲线可见,  $S_6$  在 132.03 °C 处有一敏锐的吸热峰 (熔点)。PVP<sub>K30</sub> 的吸热峰为 86.55°C。 $S_6$  与 PVP<sub>K30</sub> 的物理混合物  $S_6PM1$ 、 $S_6PM3$ 、 $S_6PM5$  分别在 127.84°C, 127.1°C 和 129.15°C 均有  $S_6$  的吸热峰, 而在  $S_6K30-1$ ,  $S_6K30-3$  的 DSC 曲线中,  $S_6$  的吸热峰仍存在, 但有不同程度的前移。在  $S_6K30-5$  的 DSC 曲线中,  $S_6$  的吸热峰完全消失, 表明  $S_6$  的晶体完全受 PVP<sub>K30</sub> 的抑制而形成无定型物。

X-粉末衍射测定结果 (附图 2) 表明:  $S_6$  在  $4.7^\circ \sim 39.1^\circ$  有一



系列特征衍射峰, PVP<sub>K30</sub> 在  $4.7^{\circ} \sim 39.1^{\circ}$  间无特征峰。S<sub>6</sub>PM1、S<sub>6</sub>PM3、S<sub>6</sub>PM5、S<sub>6</sub>K30-1、S<sub>6</sub>K30-3 中, 仍呈现出 S<sub>6</sub> 的晶体衍射峰, 但峰高大为减小, 只有在 S<sub>6</sub>K30-5 的 X-粉末衍射图中, 见到 S<sub>6</sub> 晶体的衍射峰完全消失。这与 DSC 分析结果一致。

以上结果说明: S<sub>6</sub> 可与 PVP<sub>K30</sub> 通过氢键缔合为一个新的无定型物。

#### 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲烷磺酰苯胺反式 4-甲基-环己胺盐 (S<sub>9</sub>) 的制备

将 6.8 克 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺, 溶解在 40ml 二氯甲烷中, 在搅拌、室温下, 滴加 3.2 克反式-4-甲基-环己胺, 加热回流反应 1 小时, 析出黄色针状结晶, 放冷, 滤集结晶, 用乙醇洗三次, 置于 40℃ 真空干燥后得到 4-硝基-2-(4'-甲氧基-苯氧基)-甲烷磺酰苯胺反式-4-甲基-环己胺盐 6.7 克; 熔点 159-161℃。

分子式 C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S 分子量 451.53

元素分析: 理论值 C 55.86%, H 6.47 %, N 9.31%

实验值 C 55.88%, H 6.40 %, N 9.12%

#### 实施例 2 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲烷磺酰苯胺衍生物的生物学评价

4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲烷磺酰苯胺衍生物 (S<sub>6</sub> 和 S<sub>9</sub>) 对小鼠的抗炎与镇痛作用

下述的生物学实验中, 主要观察了各化合物对小鼠醋酸扭体镇痛

反应及抗小鼠角叉菜足炎的作用，以尼美舒利为阳性对照药，对其治疗效果进行评价。结果见表 1-5:

表 1. 口服  $S_6$ 、 $S_9$  拮抗小鼠角叉菜足炎的效果

药物	剂量 (mM/kg)	动物 数	足肿胀度 mm(M $\pm$ SD)
			3 小时
DMSO 对照	0.05ml/20g	16	3.56 $\pm$ 0.81
尼美舒利	0.243	8	2.10 $\pm$ 1.39**
$S_6$	0.243	8	0.58 $\pm$ 0.67**
$S_9$	0.243	8	1.18 $\pm$ 0.65**

与 DMSO 对照比, \*\*P< 0.01

表 2. 口服  $S_6$ 、 $S_6K30-5$  拮抗小鼠角叉菜胶足炎的效果

药 物	剂量 ( mM/kg )	动物数	足肿胀度 mm(M $\pm$ SD)
			6 小时
DMSO 对照	0.05ml/20g	12	4.20 $\pm$ 0.65
尼美舒利	0.485	12	2.58 $\pm$ 1.20 **
$S_6$	0.485	12	1.91 $\pm$ 0.66 **
$S_6K30-5$	0.485	12	1.50 $\pm$ 0.95 **

与 DMSO 对照比, \*\*P<0.01

表 3. 口服 S<sub>6</sub>拮抗小鼠醋酸扭体反应的效果

药物	剂量 (mM/kg)	动物 数	扭体次数 (M ±SD)
			1 小时
DMSO 对照	0.05ml/20g	10	48.9.4 ±1.9
尼美舒利	0.97	10	14.8 ±1.7**
	0.485		
S <sub>6</sub>	0.485	5	11.4 ±5.3**
	0.97	10	10.8 ±1.4**

与 DMSO 对照比, \*\* P&lt;0.01

表 4. 口服 S<sub>9</sub>拮抗小鼠醋酸扭体反应的效果

药物	剂量 (mM/kg)	动物 数	扭体次数 (M ±SD)
			3 小时
DMSO 对照	0.05ml/20g	12	43.4 ±12.4
尼美舒利	0.485	8	11.1 ±9.7**
S <sub>9</sub>	0.485	8	6.7 ±6.2**

与 DMSO 对照比, \*P&lt;0.05 \*\* P&lt;0.01

表 5. 口服 S6K30-5 拮抗小鼠醋酸扭体反应的效果

药 物	剂量 (mM/Kg )	动 物 数	扭体次数 (M ±SD)
			6 小时
对照 DMSO	0.05ml/20g	12	29.84 ± 11.99
尼美舒利	0.97	12	21.00 ± 19.09
S6K30-5	0.97	12	4.81 ± 5.34**

与 DMSO 对照比, \*\* $P < 0.01$  \* $P < 0.05$

抗小鼠角叉菜胶足炎试验结果表明:  $S_6$ 、 $S_9$ 、 $S_6K30-5$  的抗炎作用均明显强于尼美舒利。其中  $S_9$  [0.243mM/kg] 3 小时的抗炎作用约为尼美舒利 [0.243mM/kg] 的 2 倍;  $S_6$  [0.243mM/kg] 约为尼美舒利 [0.243mM/kg] 的 4 倍。 $S_6K30-5$  [0.485mM/kg] 6 小时的抗炎作用约为尼美舒利的 2 倍。

小鼠醋酸扭体镇痛试验结果表明:  $S_6$ 、 $S_9$ 、 $S_6K30-5$  的镇痛作用均明显强于尼美舒利。其中,  $S_6$ 、 $S_9$  [0.485mM/kg] 的镇痛作用约为尼美舒利 [0.97mM/kg] 的 2 倍。 $S_6K30-5$  6 小时的镇痛作用约为尼美舒利的 4 至 5 倍, 且作用时间长。

4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲烷磺酰苯胺衍生物 ( $S_6$ ,  $S_6K30-5$  及  $S_9$ ) 的小鼠口服急性毒性结果 (表 6)

表 6. 小鼠口服  $S_6$ 、 $S_6K30-5$  和  $S_9$  的急性毒性比较

药物代号	LD <sub>50</sub> 值 (95%可信限)
	mg/kg
尼美舒利	643.9
$S_6$	2355.5
$S_6K30-5$	6711.6 <sup>△△</sup>
$S_9$	1223.3

<sup>△△</sup> 相当于  $S_6$  1118.6 mg/kg

小鼠口服  $S_6$ 、 $S_6K30-5$  和  $S_9$  的急性毒性实验结果表明:  $S_6$

的毒性最小 ( $LD_{50}$  值为 2355.5 mg/kg ), 毒性比尼美舒利低约 4 倍。S<sub>9</sub> 和 S<sub>6</sub>K30-5 的毒性约比尼美舒利低 2 倍。且活存动物经解剖未发现内脏器官有明显病理变化。

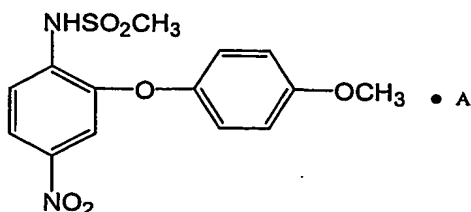
镇痛和抗炎作用以及毒性实验的结果表明: 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲烷磺酰苯胺及其衍生物的抗炎、镇痛效果明显强于尼美舒利, 且作用时间长, 毒性低。

根据本发明, 上述化合物, 可按已知方法制成肠道或非肠道组合药物的制剂。如片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射剂、栓剂、滴剂、搽剂、口服、外用、注射剂等。

以上实验结果表明: 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲烷磺酰苯胺 (S<sub>6</sub>) 及其衍生物 (如 S<sub>6</sub>K30-5 和 S<sub>9</sub>) 的消炎、镇痛作用明显强于尼美舒利, 而毒性均明显低于尼美舒利, 且作用时间长。

## 权 利 要 求

1. 式 (I) 结构化合物或其盐或溶剂化物或水合物,



式 (I)

其中, A 存在或不存在且表示药物上可接受的无机或有机碱、碱性氨基酸。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 为反式-4-甲基-环己胺或反式-4-特丁基-环己胺。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 为精氨酸或赖氨酸。
4. A 不存在时的式 (I) 化合物与聚维酮、磷脂或环糊精的混合物。
5. 权利要求 4 的混合物, 其中所述混合物为所述式 I 化合物与聚维酮的缔合物。
6. 权利要求 4 的混合物, 其中所述混合物为所述式 (I) 化合物与磷脂的复合物。
7. 权利要求 4 的混合物, 其中所述混合物为所述式 (I) 化合物与环糊精的包合物。
8. 一种药物组合物, 包括权利要求 1-3 任一要求的化合物或权利要求 4-7 任一要求的混合物及药用载体。
9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述组合物为口服制剂、注射剂、栓剂、滴剂或外用制剂形式。
10. 4-硝基-2-[(4'-甲氧基)-苯氧基]-甲磺酰苯胺或其

药用盐或与其与聚维酮、磷脂或环糊精的混合物，在制备消炎镇痛药物中的应用。

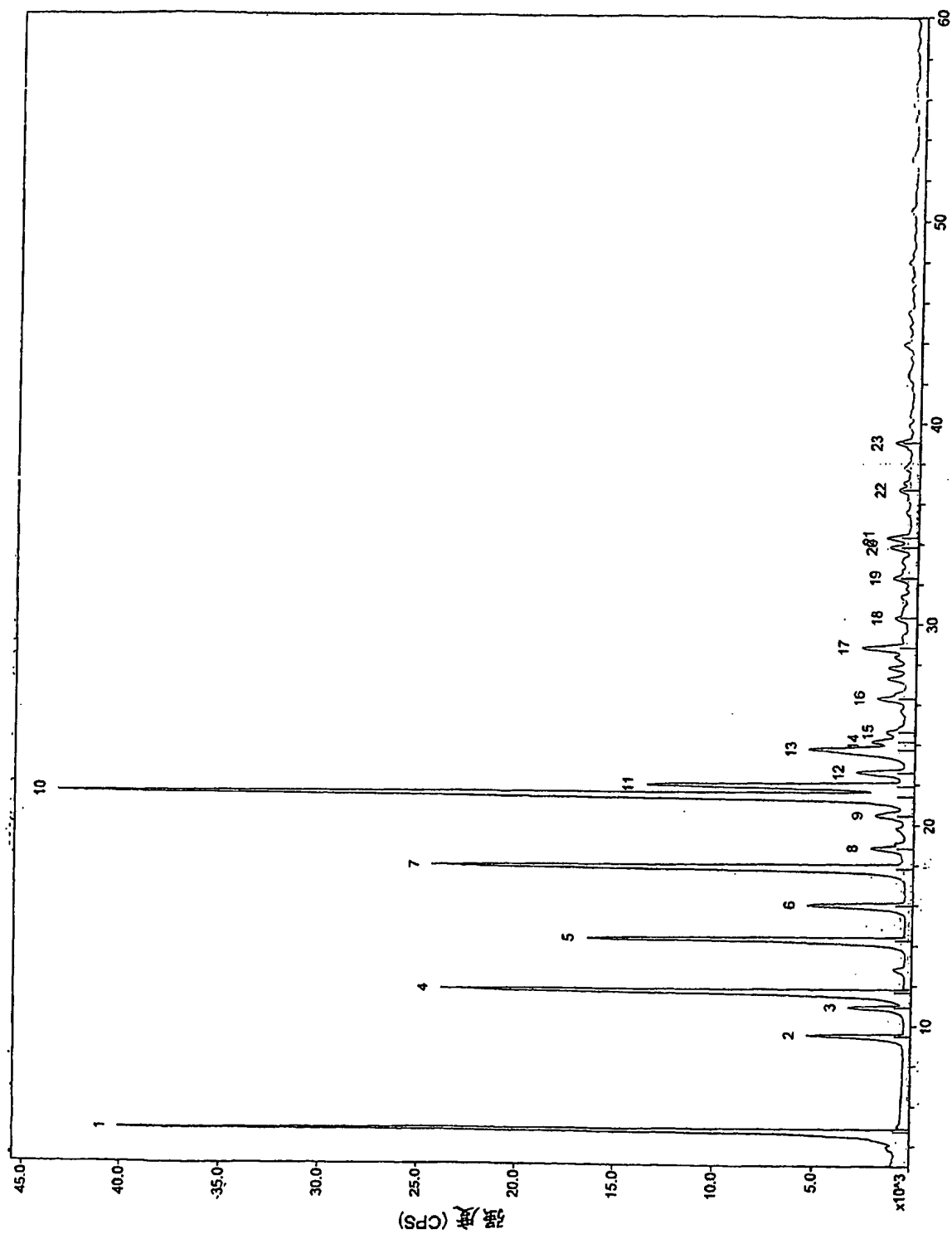


Fig. 1

 $2-\theta$



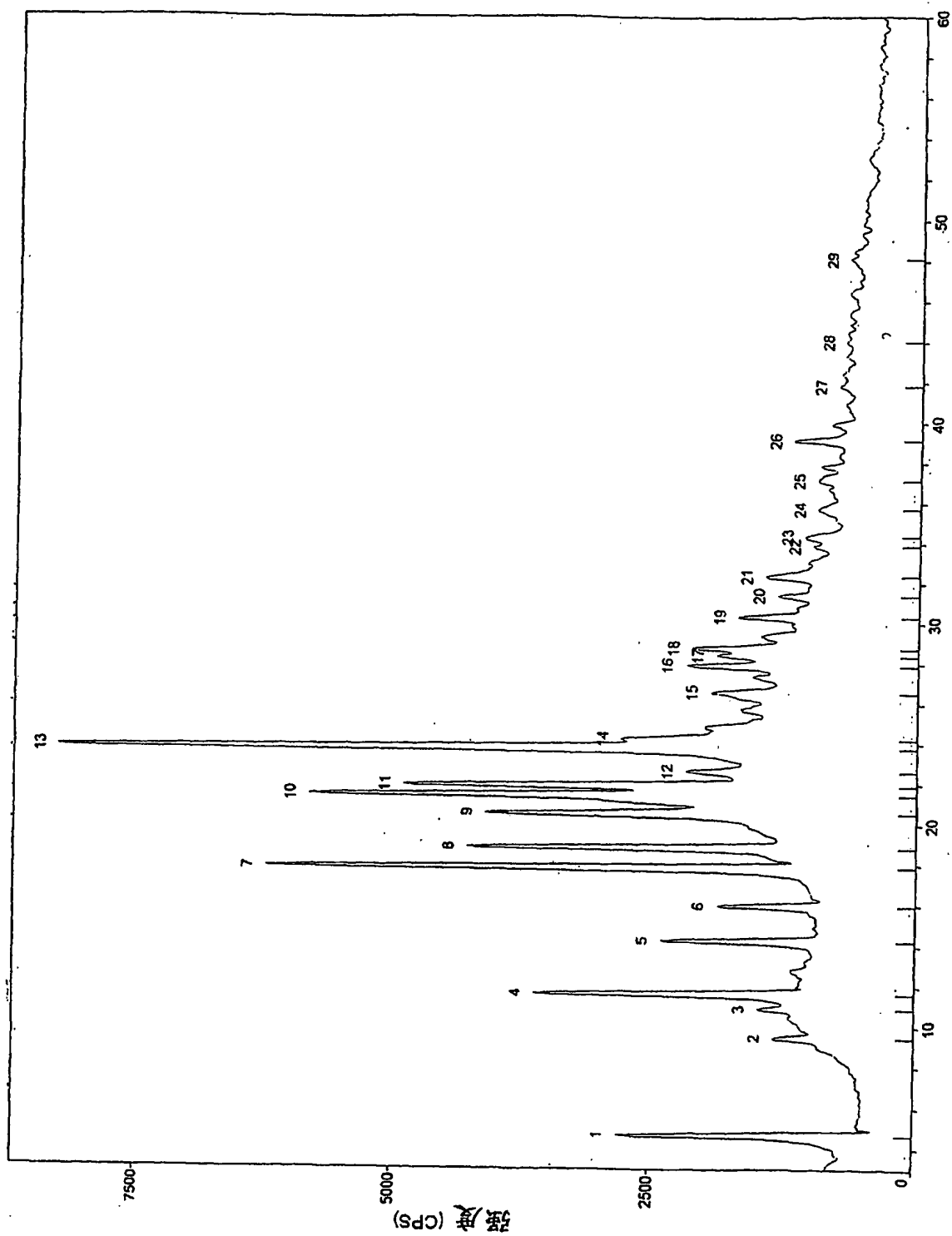
 $2\theta$ 

Fig. 2

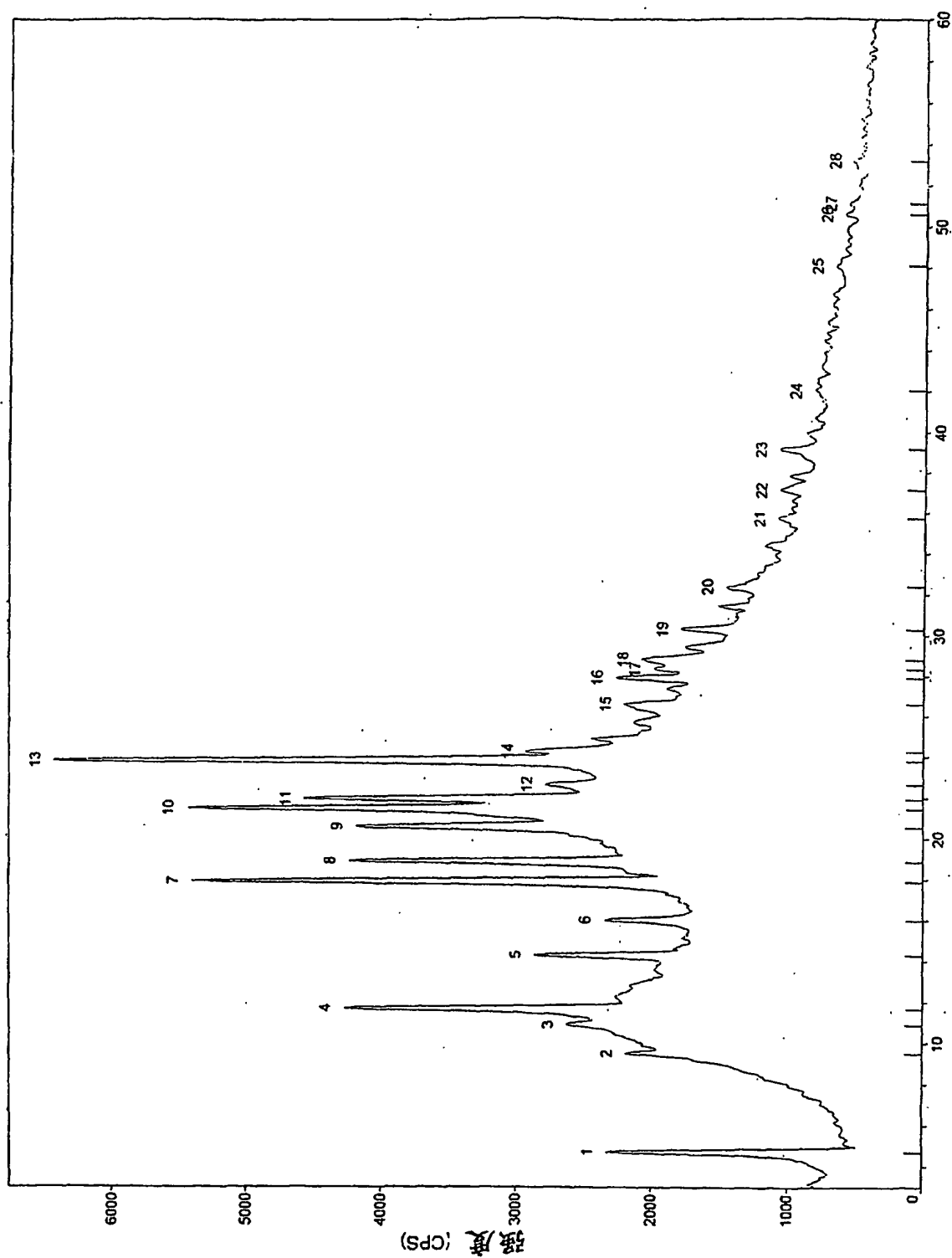
 $2\theta$ 

Fig. 3

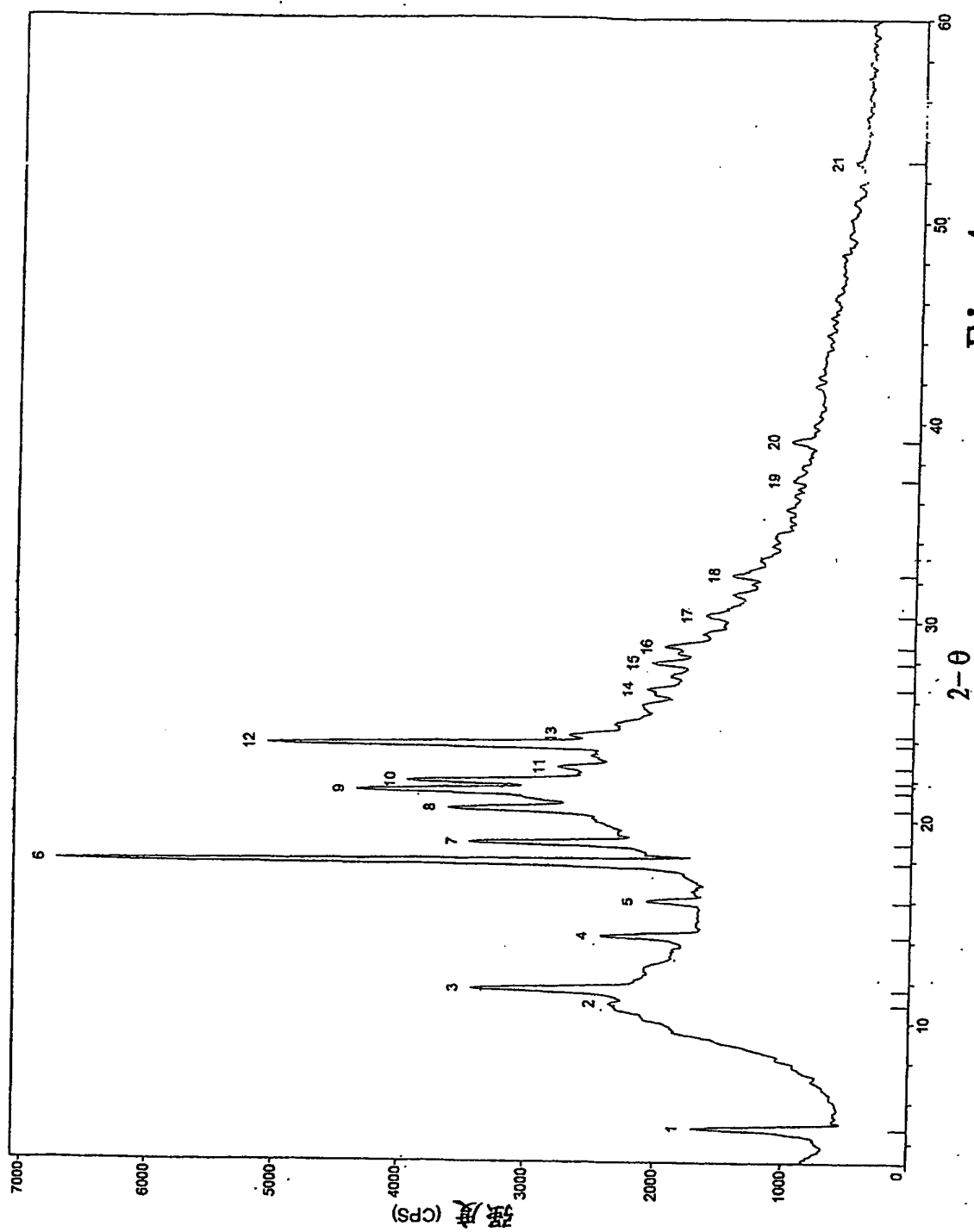


Fig. 4

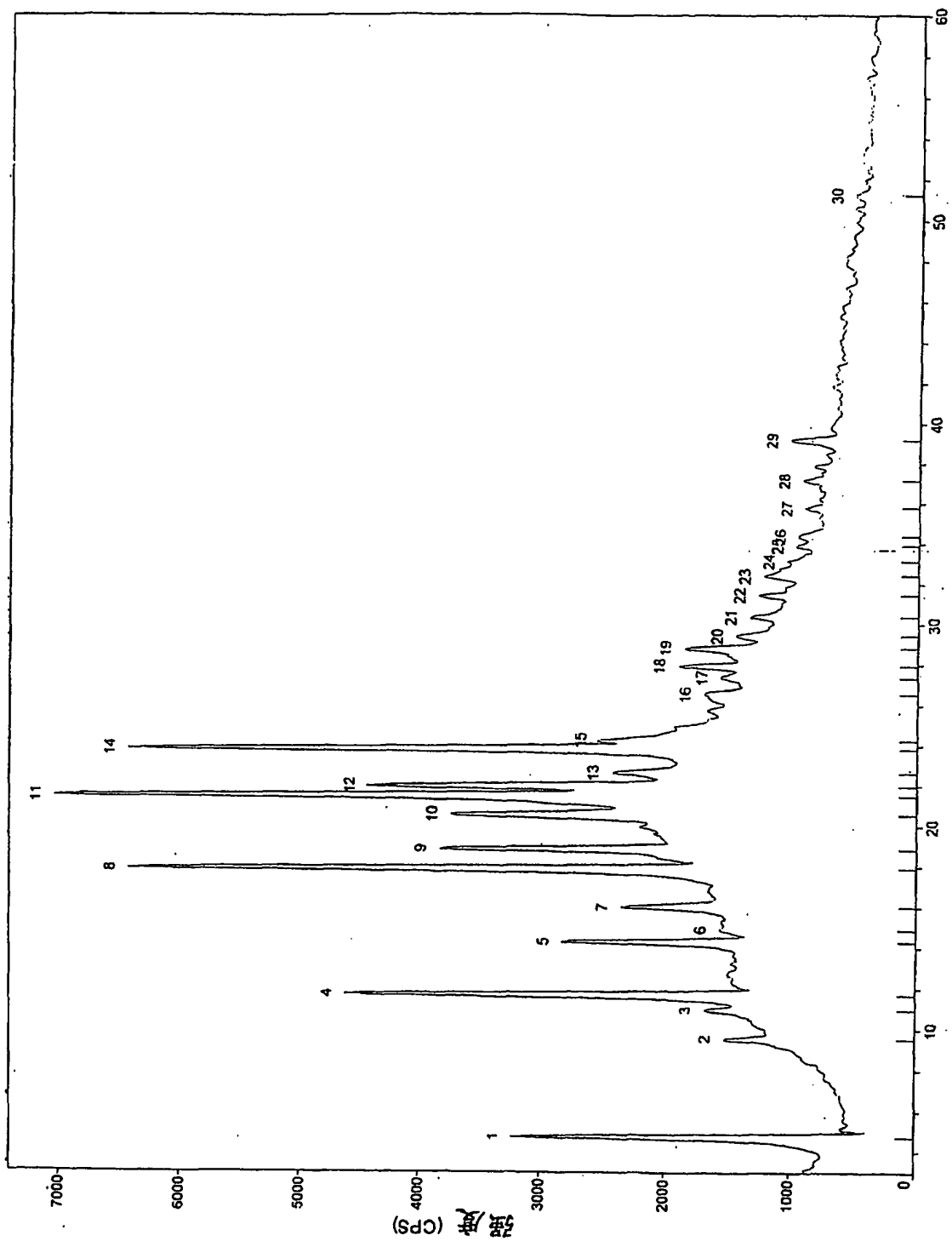


Fig. 5

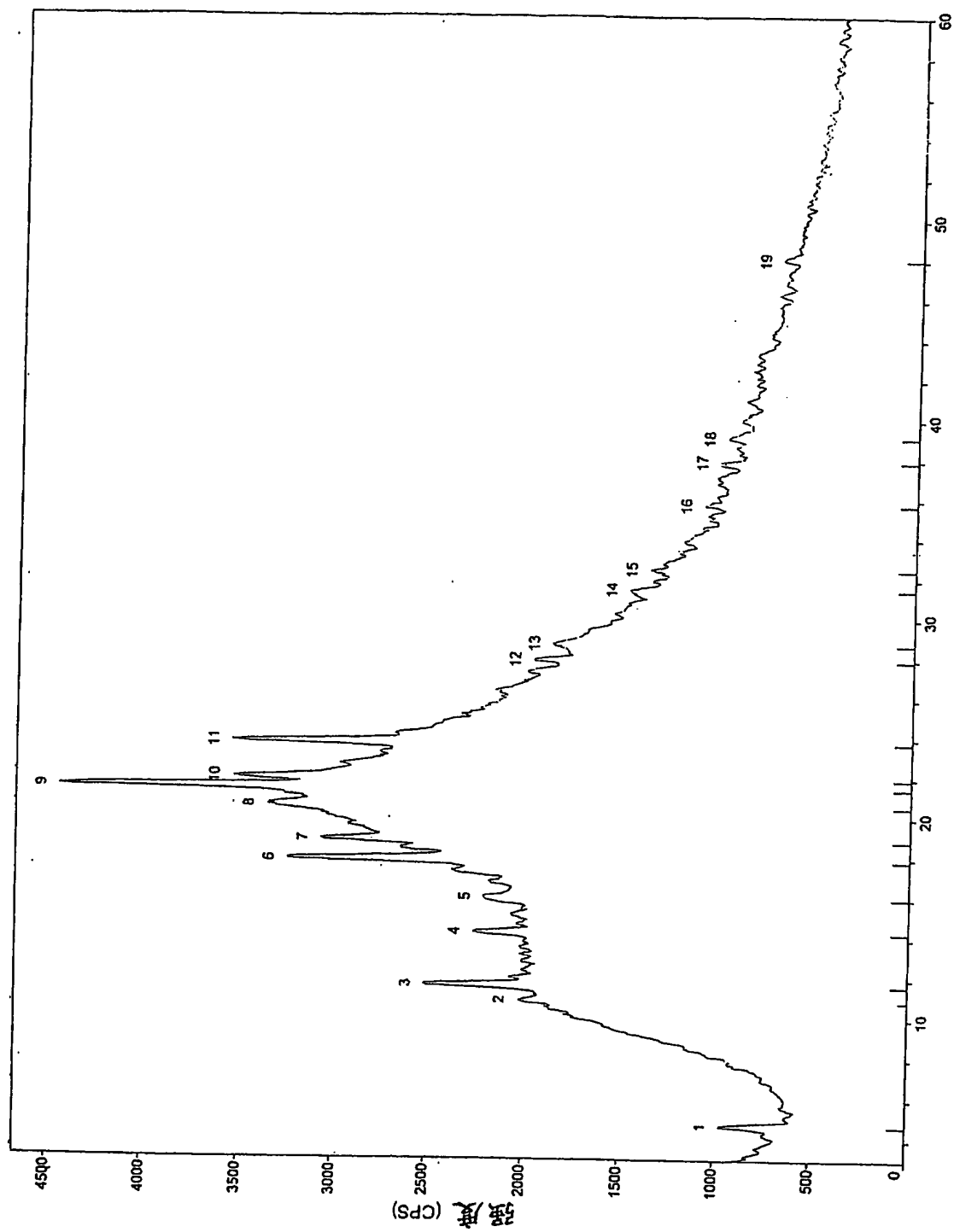


Fig. 6

 $2-\theta$

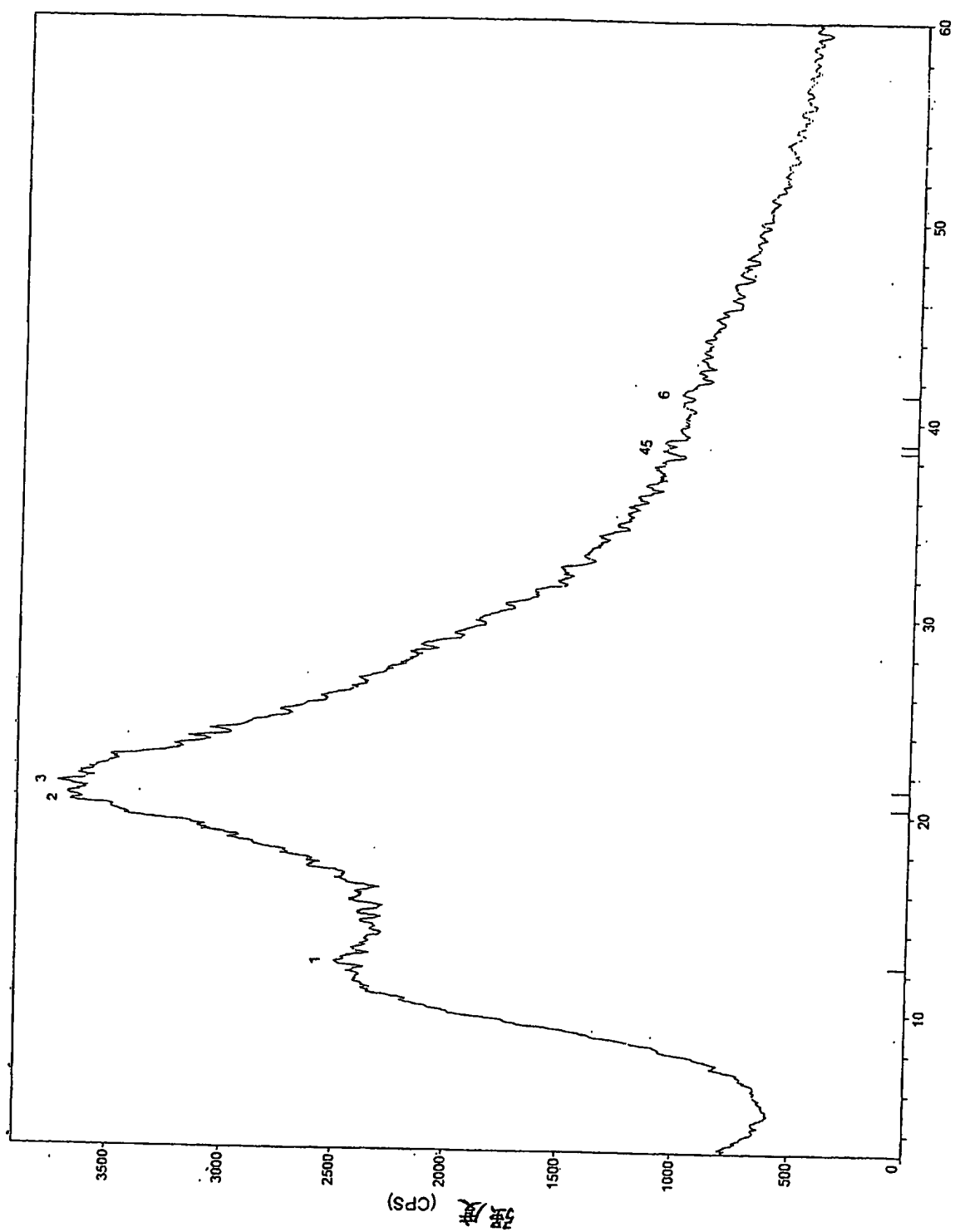


Fig. 7

2- $\theta$

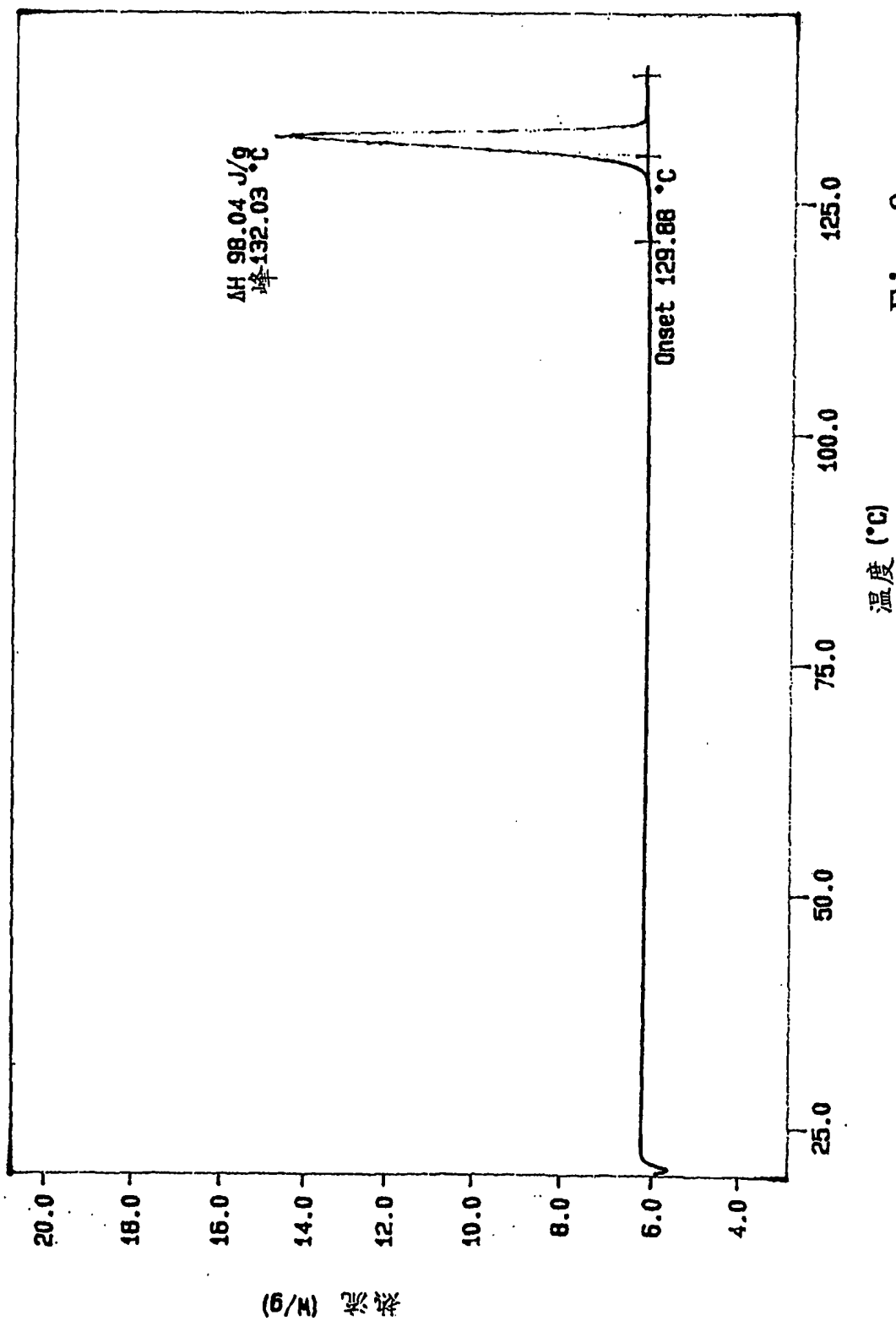


Fig. 8

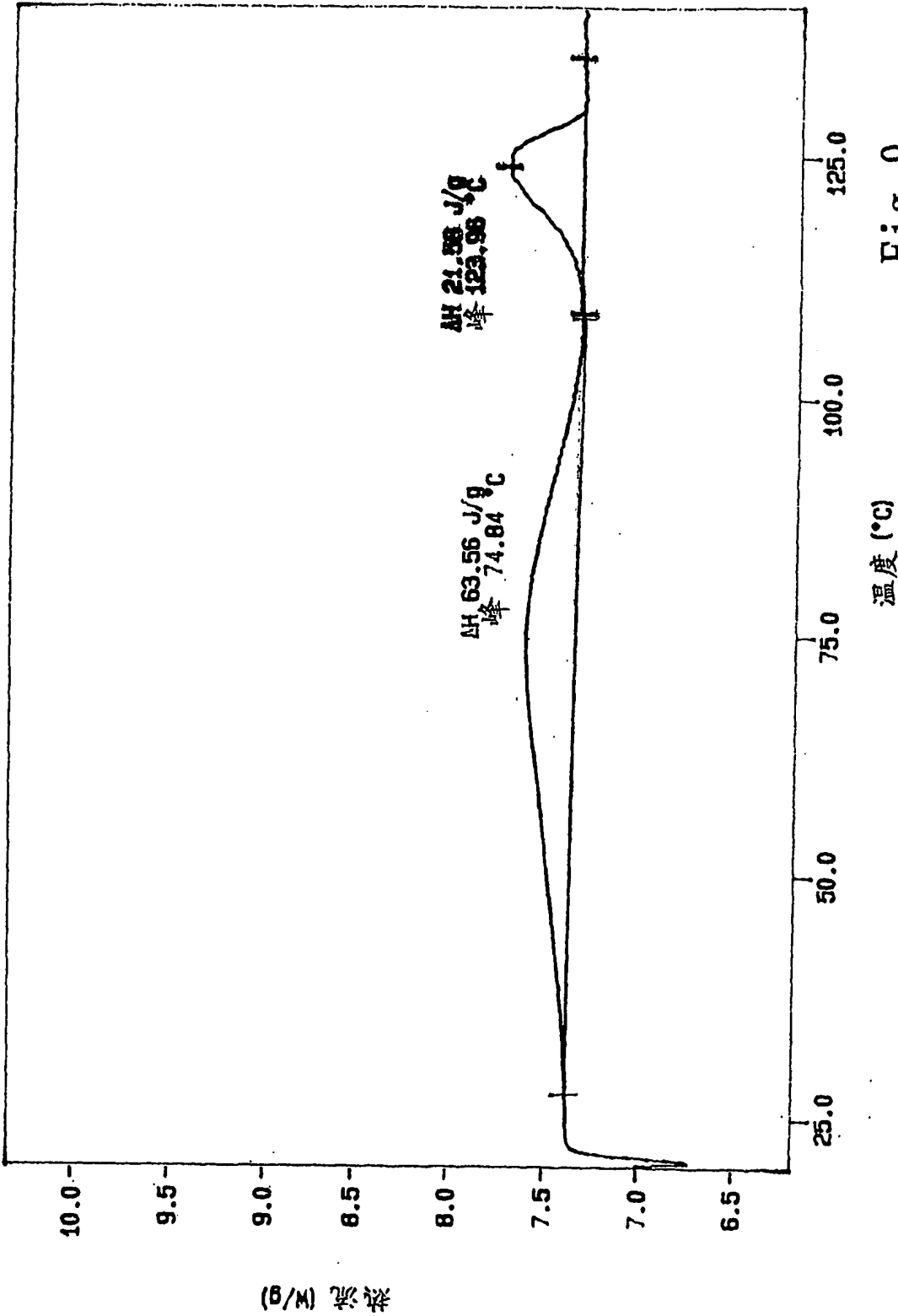


Fig. 9



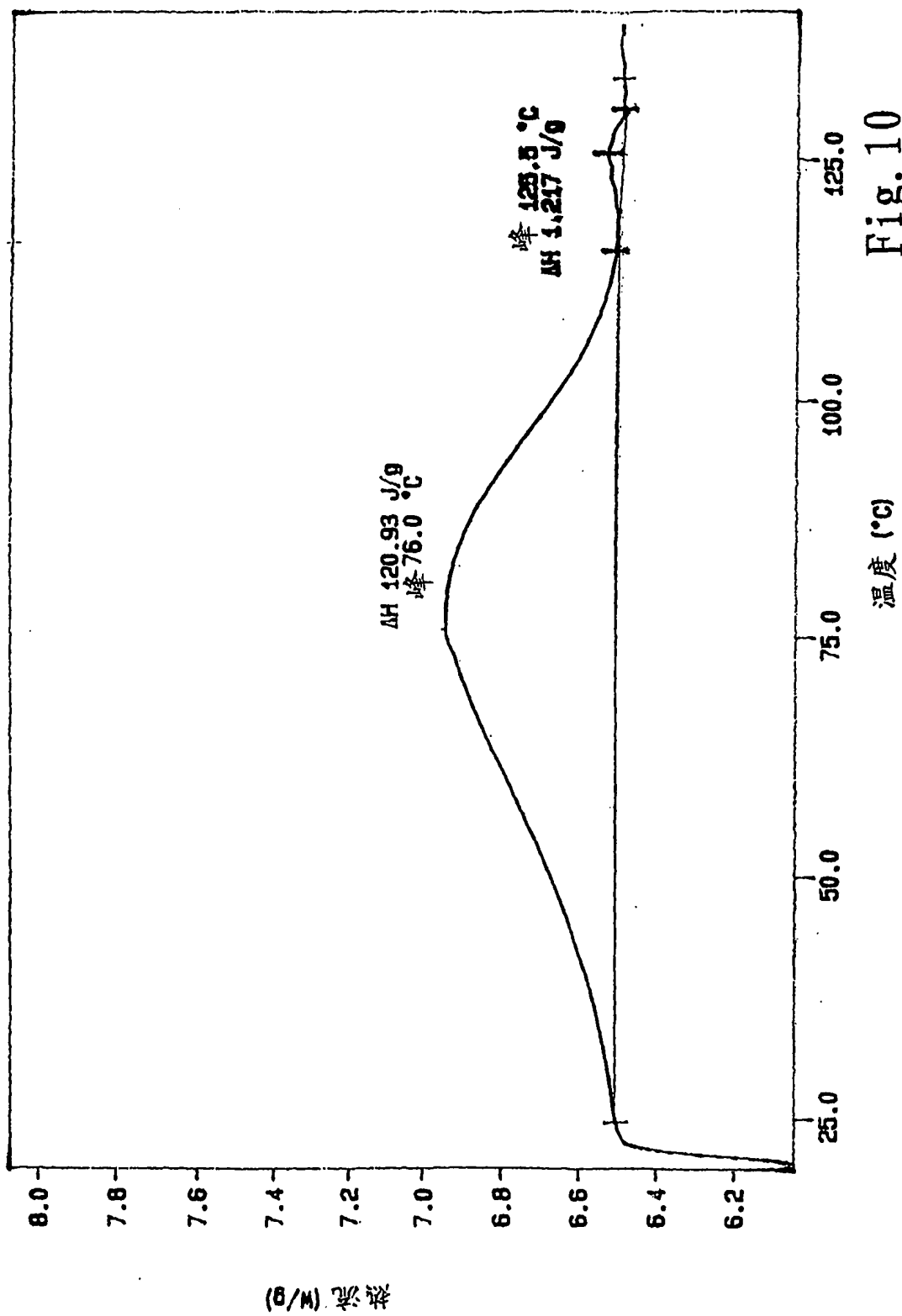


Fig. 10

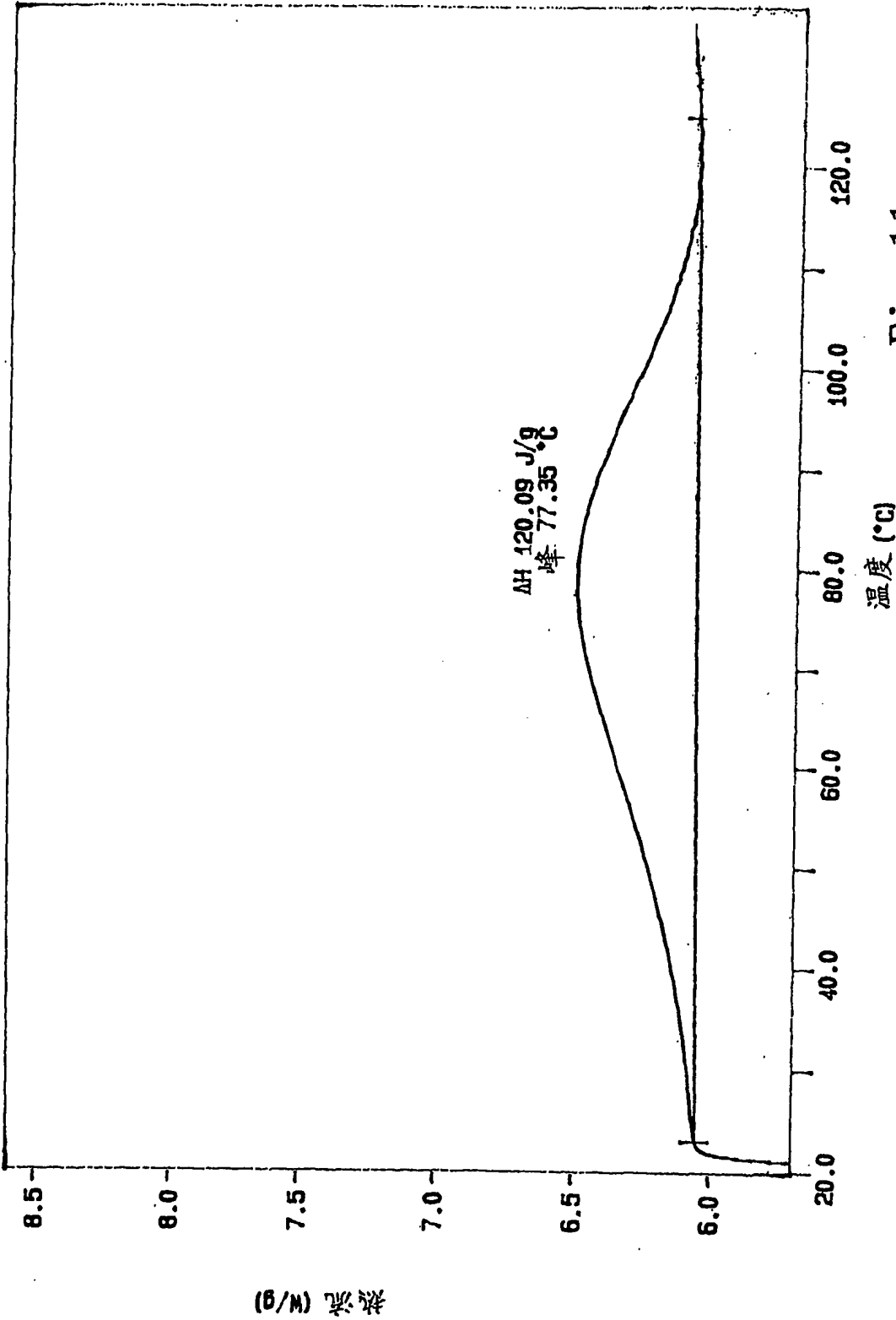


Fig. 11

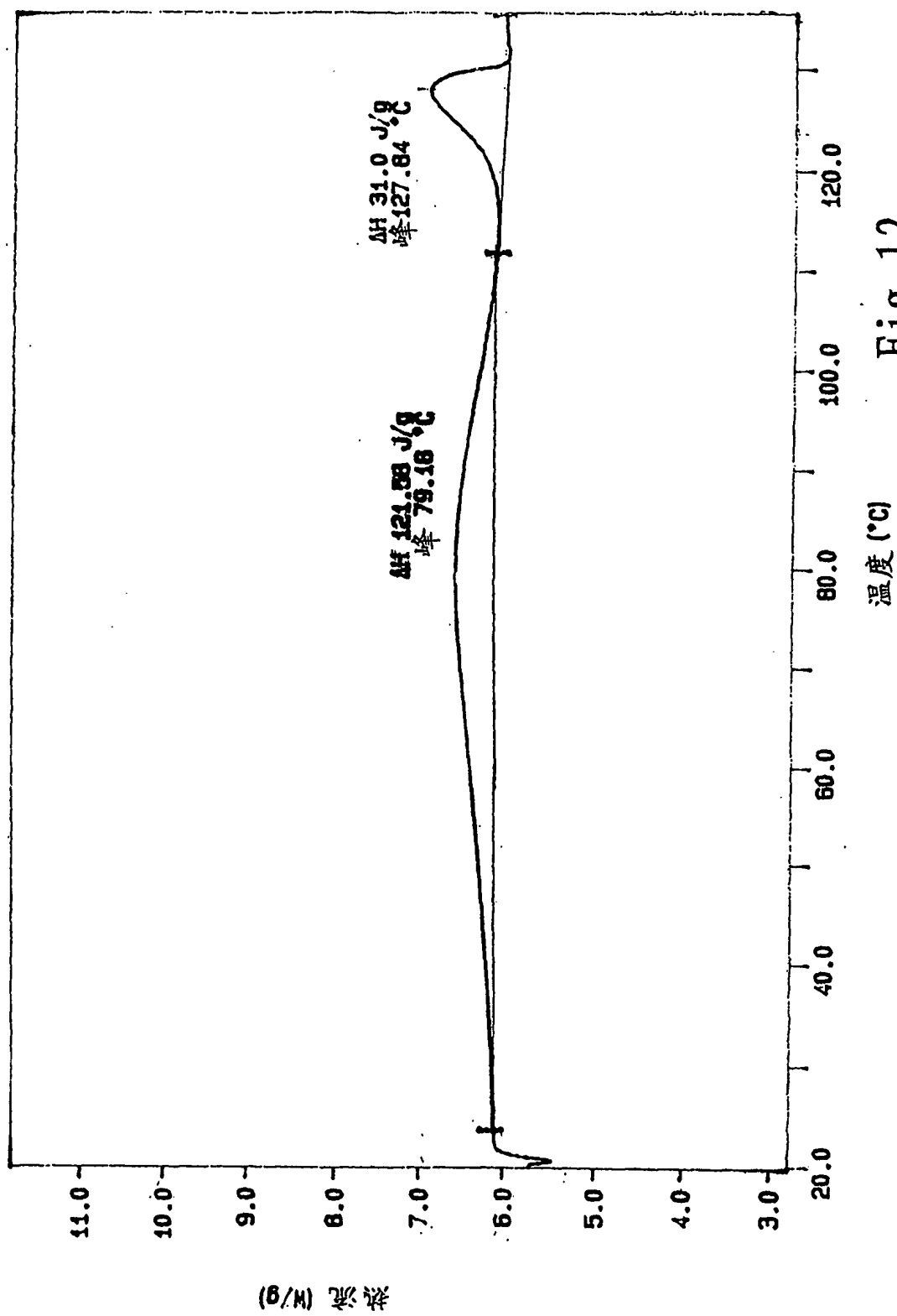


Fig. 12

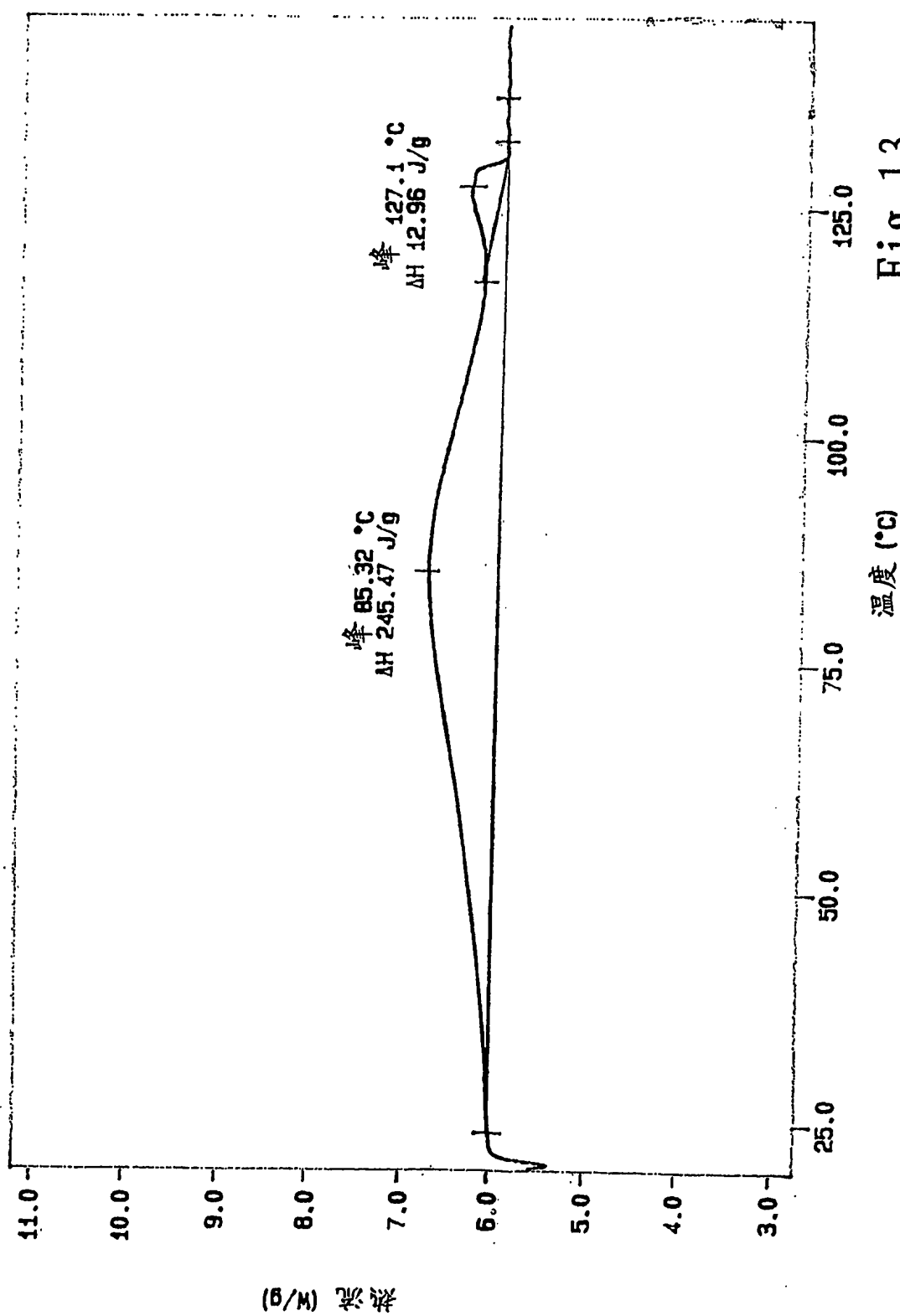


Fig. 13

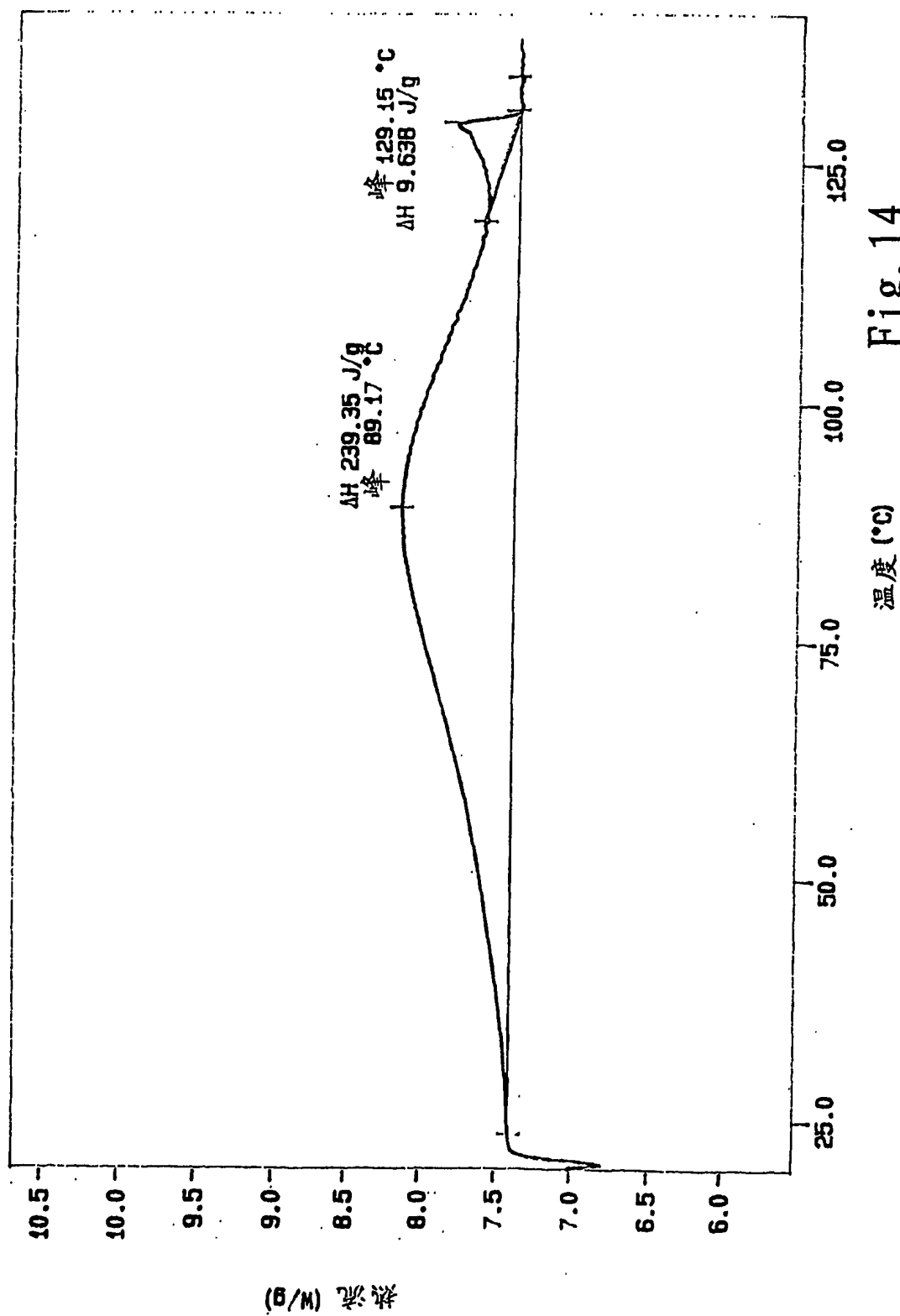


Fig. 14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN03/01145

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC<sup>7</sup> C07C311/08, A61K31/18, A61K47/40, A61K47/48, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC<sup>7</sup> C07C, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN: REGISTRY, CA plus

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3840597A (George G. I. Moore et.al), 08.Oct.1974, see example 14	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30.Mar. 2004 (30.03.04)

Date of mailing of the international search report

08 · APR 2004 (08 · 04 · 2004)

Name and mailing address of the ISA/CN  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,  
100088 Beijing, China  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Chen Mao

Telephone No. 86-10-62085572

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN03/01145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3840597A	1974-08-10	BE801812A	1974-01-02
		IE38157L	1974-01-03
		NL7308661A	1974-01-07
		FR2190460AB	1974-02-01
		DE2333643 A	1974-01-24
		JP1265131C	1985-05-27
		JP59044311B	1984-10-29
		JP59031755 A	1984-02-20
		JP57140712A	1982-08-31
		JP1202851C	1984-04-25
		JP58035989B	1983-08-05
		JP57136560A	1982-08-23
		FI61877C	1982-10-11
		FI61877B	1982-06-30
		SE417089BC	1981-02-23
		OA4433A	1980-03-15
		IE38157B	1978-01-04
		IL42640A	1977-10-31
		ES440989 A	1977-07-01
		CA1009663A	1977-05-03
		CH586667A	1977-04-15
		CH585705A	1977-03-15
		PL90016B	1976-12-31
		AT332862B	1976-10-25
		ES416223A	1976-09-01
		AR206496A	1976-07-30
		AT330740B	1976-07-12
		HU168676B	1976-06-28
		GB1435755A	1976-05-12
		AT79175A	1976-02-15
		AT583473A	1975-10-15
		AU5758673A	1975-01-09
		DD110262A	1974-12-12
		ZA7303807A	1974-04-24
		JP49042640A	1974-04-22

# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN03/01145

## A. 主题的分类

IPC<sup>7</sup> C07C311/08, A61K31/18, A61K47/40, A61K47/48, A61P29/00

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC<sup>7</sup> C07C, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

STN: REGISTRY, CA plus

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	US 3840597A (George G. I. Moore 等人), 08.10 月 1974, 见实施例 14	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☐ 见同族专利附件。

\* 引用文件的专用类型:

“A” 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L” 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X” 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&” 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

30.03 月.2004 (30.03.04)

国际检索报告邮寄日期

08 · 4月 2004 (08 · 04 · 2004)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)

100088 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号

传真号: 86-10-62019451

受权官员

电话号码: 86-10-62085572





国际检索报告  
关于同族专利成员的情报

国际申请号  
PCT/CN03/01145

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
US 3840597A	1974-08-10	BE801812A	1974-01-02
		IE38157L	1974-01-03
		NL7308661A	1974-01-07
		FR2190460AB	1974-02-01
		DE2333643 A	1974-01-24
		JP1265131C	1985-05-27
		JP59044311B	1984-10-29
		JP59031755 A	1984-02-20
		JP57140712A	1982-08-31
		JP1202851C	1984-04-25
		JP58035989B	1983-08-05
		JP57136560A	1982-08-23
		FI61877C	1982-10-11
		FI61877B	1982-06-30
		SE417089BC	1981-02-23
		OA4433A	1980-03-15
		IE38157B	1978-01-04
		IL42640A	1977-10-31
		ES440989 A	1977-07-01
		CA1009663A	1977-05-03
		CH586667A	1977-04-15
		CH585705A	1977-03-15
		PL90016B	1976-12-31
		AT332862B	1976-10-25
		ES416223A	1976-09-01
		AR206496A	1976-07-30
		AT330740B	1976-07-12
		HU168676B	1976-06-28
		GB1435755A	1976-05-12
		AT79175A	1976-02-15
		AT583473A	1975-10-15
		AU5758673A	1975-01-09
		DD110262A	1974-12-12
		ZA7303807A	1974-04-24
		JP49042640A	1974-04-22